

AS

⑩ 日本国特許庁(J P)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A)

平2-156

⑬ Int. Cl.<sup>3</sup>

識別記号

庁内整理番号

⑭ 公開 平成2年(1990)1月5日

C 07 C 281/16  
A 61 K 31/15  
31/155

ADP  
ADQ

6761-4H  
7330-4C  
7330-4C※

審査請求 未請求 請求項の数 86 (全24頁)<sup>14</sup>

⑮ 発明の名称 非酵素的架橋の抑制剤

⑯ 特 願 昭63-287492

⑰ 出 願 昭63(1988)11月14日

優先権主張 ⑱ 1987年11月13日 ⑲ 米国(U S) ⑳ 119958

㉑ 1988年11月2日 ㉒ 米国(U S) ㉓ 264930

㉔ 発 明 者 ビーター シー ウル アメリカ合衆国 ニューヨーク州 10021 ニューヨーク  
リツチ イースト シックスステイサード ストリート 500

㉕ 発 明 者 アントニー セラミ アメリカ合衆国 ニューヨーク州 11964 シェルター  
アイランド ラム アイランド ドライブ (番地なし)

㉖ 出 願 人 ザ ロックフェラー アメリカ合衆国 ニューヨーク州 10021 - 6399 ニュー  
ユニヴァーシティ ヨーク ヨーク アベニュー 1230

㉗ 代 理 人 弁理士 中 村 稔 外7名

最終頁に続く

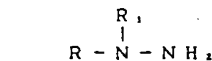
明細書の浄書(内容に変更なし)

明 細 書

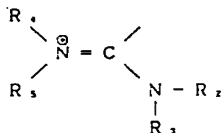
1. 発明の名称 非酵素的架橋の抑制剤

2. 特許請求の範囲

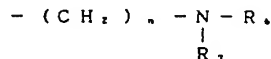
1. 式



(上記式中、Rは式



の基であり、R<sub>1</sub>は水素又は炭素原子数1～5の低級アルキル基、ヒドロキシエチル基、またはR<sub>2</sub>との協力による炭素原子数2～4の低級アルキレン橋であり；R<sub>2</sub>は水素、または炭素原子数1～6の低級アルキル基であるか、あるいはR<sub>1</sub>又はR<sub>3</sub>との協力で炭素原子数2～4の低級アルキレン橋、アミノ基、水酸基、または式

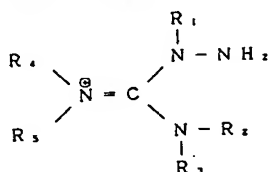


のアミノアルキレン基であり、nは2～7の整数であり、R<sub>6</sub>およびR<sub>7</sub>は別個に炭素原子数1～6の低級アルキル基であるか、あるいは両方でシクロアルキルまたは1～2個の複素原子を含有する複素環の一部を形成し、上記複素原子の少なくとも一方は窒素であり、他方は窒素、酸素又はイオウよりなる群から選択され、但し、上記複素原子の他方が窒素であって、ビペラジン環を形成する場合、該ビペラジン環は任意に、その第1窒素に結合した化合物の部分と同じ置換基で置換されていてもよく；R<sub>3</sub>は水素、炭素原子数1～6の低級アルキル基、またはR<sub>2</sub>またはR<sub>4</sub>との協力による炭素原子数2～4の低級アルキレン橋であり；R<sub>4</sub>は水素、炭素原子数1～6の低級アルキル基、またはR<sub>2</sub>との協力による炭素原子数2～4の低級アルキレン橋；またはアミノ基であり；但し、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>又はR<sub>5</sub>のうちの少なくとも1つは

水素以外であり；R<sub>1</sub>は炭素原子数10までの低級アルキルスルホニル基であり、R<sub>2</sub>は水素である。）

の化合物およびそれらの薬剤上許容可能な酸付加塩を含有することを特徴とする目的の蛋白質の進行グリコシル化を抑制する組成物。

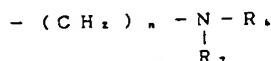
2. 上記化合物は酢酸ヒドラジドであることを特徴とする請求項1記載の組成物。
3. 上記化合物はアスパラギン酸β-ヒドラジドであることを特徴とする請求項1記載の組成物。
4. 上記化合物はグルタミン酸γ-ヒドラジドであることを特徴とする請求項1記載の組成物。
5. 上記化合物はメタンスルホン酸ヒドラジドであることを特徴とする請求項1記載の組成物。
6. 上記化合物は式



換基で置換されていてもよく；R<sub>1</sub>は水素、炭素原子数1～6の低級アルキル基、またはR<sub>2</sub>又はR<sub>2</sub>との協力による炭素原子数2～4の低級アルキレン橋であり；R<sub>2</sub>は水素、炭素原子数1～6の低級アルキル基、またはR<sub>2</sub>との協力による炭素原子数2～4の低級アルキレン橋；またはアミノ基であり；但し、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>又はR<sub>2</sub>のうちの少なくとも1つは水素以外であり；R<sub>4</sub>は炭素原子数10までの低級アルキルスルホニル基であり、R<sub>1</sub>は水素である。）のもの；およびそれらの薬剤上許容可能な酸付加塩であることを特徴とする請求項1記載の組成物。

7. 上記化合物はN-ヒドロキシヒドラジンカルボキシイミドまたはその薬剤上許容可能な酸付加塩であることを特徴とする請求項6記載の組成物。
8. 上記化合物は1, 3-ジアミノグアニジンまたはその薬剤上許容可能な酸付加塩であることを特徴とする請求項6記載の組成物。

(上記式中、R<sub>1</sub>は水素又は炭素原子数1～6の低級アルキル基、ヒドロキシエチル基、またはR<sub>2</sub>との協力による炭素原子数2～4の低級アルキレン橋であり；R<sub>2</sub>は水素、または炭素原子数1～6の低級アルキル基であるか、あるいはR<sub>1</sub>、またはR<sub>2</sub>との協力で炭素原子数2～4の低級アルキレン橋、アミノ基、水酸基、または式



のアミノアルキレン基であり、nは2～7の整数であり、R<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>は別個に炭素原子数1～6の低級アルキル基であるか、あるいは両方でシクロアルキルまたは1～2個の複素原子を含有する複素環の一部を形成し、上記複素原子の少なくとも一方は窒素であり、他方は窒素、酸素又はイオウよりなる群から選択され、但し、上記複素原子の他方が窒素であって、ビペラジン環を形成する場合、該ビペラジン環は任意に、その第1窒素に結合した化合物の部分と同じ置

9. 上記化合物は2-ヒドラジノ-2-イミダゾリンまたはその薬剤上許容可能な酸付加塩であることを特徴とする請求項6記載の組成物。
10. 上記化合物は1, 2-ジアミノ-2-イミダゾリンまたはその薬剤上許容可能な酸付加塩であることを特徴とする請求項6記載の組成物。
11. 上記化合物は2-(1-(2-ヒドロキシエチル)ヒドラジンカルボキシイミドアミドまたはその薬剤上許容可能な酸付加塩であることを特徴とする請求項6記載の組成物。
12. 上記化合物は2-(1-(2-ヒドロキシエチル)ヒドラジノ)-2-イミダゾリンまたはその薬剤上許容可能な酸付加塩であることを特徴とする請求項6記載の組成物。
13. 上記化合物はN-(2-(4-モルホリノエチル)ヒドラジンカルボキシイミドアミドまたはその薬剤上許容可能な酸付加塩であることを特徴とする請求項6記載の組成物。
14. 上記化合物はN-(3-(4-モルホリノプロピル)ヒドラジンカルボキシイミドアミド

またはその薬剤上許容可能な酸付加塩であることを特徴とする請求項6記載の組成物。

15. 上記化合物はN-(2, 2-ジメチル-3-ジメチルアミノプロピル)ヒドラジノカルボキシミドアミドまたはその薬剤上許容可能な酸付加塩であることを特徴とする請求項6記載の組成物。

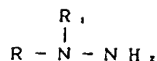
16. 上記化合物はN, N'-[(1, 4-ピペラジンジイルビス(3, 1-プロパンジイル))-ビスヒドラジンカルボキシミドアミドまたはその薬剤上許容可能な酸付加塩であることを特徴とする請求項6記載の組成物。

17. 上記化合物はN-(3-(4-メチル-1-ピペラジル)プロピル)ヒドラジンカルボキシミドアミドまたはその薬剤上許容可能な酸付加塩であることを特徴とする請求項6記載の組成物。

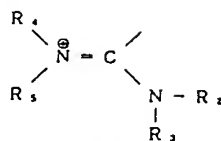
1~6の低級アルキル基であるか、あるいは両方でシクロアルキルまたは1~2個の複素原子を含有する複素環の一部を形成し、上記複素原子の少なくとも一方は窒素であり、他方は窒素、酸素又はイオウよりなる群から選択され、但し、上記複素原子の他方が窒素であって、ピペラジン環を形成する場合、該ピペラジン環は任意に、その第1窒素に結合した化合物の部分と同じ置換基で置換されていてもよく、R<sub>1</sub>は水素、炭素原子数1~6の低級アルキル基、またはR<sub>2</sub>またはR<sub>3</sub>との協力による炭素原子数2~4の低級アルキレン橋であり；R<sub>2</sub>は水素、炭素原子数1~6の低級アルキル基、またはR<sub>3</sub>との協力による炭素原子数2~4の低級アルキレン橋；またはアミノ基であり；但し、R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>又はR<sub>4</sub>のうち少なくとも1つは水素以外であり；R<sub>4</sub>は炭素原子数10までの低級アルキルスルホニル基であり、R<sub>5</sub>は水素である。)

およびそれらの製薬上許容可能な酸付加塩の化

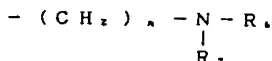
18 式



(上記式中、Rは式



の基であり、R<sub>1</sub>は水素又は炭素原子数1~6の低級アルキル基、ヒドロキシエチル基、またはR<sub>2</sub>との協力による炭素原子数2~4の低級アルキレン橋であり；R<sub>2</sub>は水素、または炭素原子数1~6の低級アルキル基であるか、あるいはR<sub>1</sub>又はR<sub>3</sub>との協力で炭素原子数2~4の低級アルキレン橋、アミノ基、水酸基、または式



のアミノアルキレン基であり、nは2~7の整数であり、R<sub>4</sub>およびR<sub>5</sub>は別個に炭素原子数

合物の薬剤上有効量を含有してなることを特徴とする動物内の目的の蛋白質の進行グリコシル化を抑制するために動物に投与するための薬剤組成物。

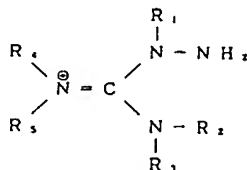
19. 上記化合物は酢酸ヒドラジドであることを特徴とする請求項18記載の組成物。

20. 上記化合物はアスパラギン酸β-ヒドラジドであることを特徴とする請求項18記載の組成物。

21. 上記化合物はグルタミン酸γ-ヒドラジドであることを特徴とする請求項18記載の組成物。

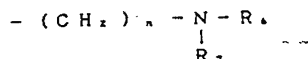
22. 上記化合物はメタンスルホン酸ヒドラジドであることを特徴とする請求項18記載の組成物。

23. 上記化合物は式



(上記式中、R<sub>1</sub>は水素又は炭素原子数1~6

の低級アルキル基、ヒドロキシエチル基、またはR<sub>1</sub>；との協力による炭素原子数2～4の低級アルキレン橋であり；R<sub>2</sub>は水素、または炭素原子数1～6の低級アルキル基であるか、あるいはR<sub>1</sub>；又はR<sub>2</sub>；との協力で炭素原子数2～4の低級アルキレン橋、アミノ基、水酸基、または式



のアミノアルキレン基であり、nは2～7の整数であり、R<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>は別個に炭素原子数1～6の低級アルキル基であるか、あるいは両方でシクロアルキルまたは1～2個の複素原子を含有する複素環の一部を形成し、上記複素原子の少なくとも一方は窒素であり、他方は窒素、酸素又はイオウよりなる群から選択され、但し、上記複素原子の他方が窒素であって、ビペラジン環を形成する場合、該ビペラジン環は任意に、その第1窒素に結合した化合物の部分と同じ置換基で置換されていてもよく；R<sub>3</sub>は水素、炭

素原子数1～6の低級アルキル基、またはR<sub>1</sub>；又はR<sub>2</sub>；との協力による炭素原子数2～4の低級アルキレン橋であり；R<sub>4</sub>は水素、炭素原子数1～6の低級アルキル基、またはR<sub>1</sub>；との協力による炭素原子数2～4の低級アルキレン橋；またはアミノ基であり；但し、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>又はR<sub>5</sub>のうちの少なくとも1つは水素以外であり；R<sub>5</sub>は炭素原子数10までの低級アルキルスルホニル基であり、R<sub>6</sub>は水素である。）のものおよびそれらの薬剤上許容可能な酸付加塩であることを特徴とする請求項18記載の組成物。

24. 上記化合物はN-ヒドロキシヒドラジンカルボキシイミドアミドまたはその薬剤上許容可能な酸付加塩であることを特徴とする請求項23記載の組成物。

25. 上記化合物は1, 3-ジアミノグアニジンまたはその薬剤上許容可能な酸付加塩であることを特徴とする請求項23記載の組成物。

26. 上記化合物は2-ヒドラジノ-2-イミダゾ

リンまたはその薬剤上許容可能な酸付加塩であることを特徴とする請求項23記載の組成物。

27. 上記化合物は1, 2-ジアミノ-2-イミダゾリンまたはその薬剤上許容可能な酸付加塩であることを特徴とする請求項23記載の組成物。

28. 上記化合物は2-(1-(2-ヒドロキシエチル)ヒドラジンカルボキシイミドアミドまたはその薬剤上許容可能な酸付加塩であることを特徴とする請求項23記載の組成物。

29. 上記化合物は2-(1-(2-ヒドロキシエチル)ヒドラジノ)-2-イミダゾリンまたはその薬剤上許容可能な酸付加塩であることを特徴とする請求項23記載の組成物。

30. 上記化合物はN-(2-(4-モルホリノ)エチル)ヒドラジンカルボキシイミドアミドまたはその薬剤上許容可能な酸付加塩であることを特徴とする請求項23記載の組成物。

31. 上記化合物はN-(3-(4-モルホリノ)プロピル)ヒドラジンカルボキシイミドアミドまたはその薬剤上許容可能な酸付加塩であることを

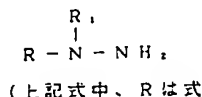
特徴とする請求項23記載の組成物。

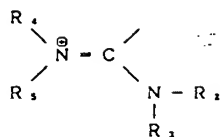
32. 上記化合物はN, N'-((1, 4-ビペラジンジイルビス(3, 1-プロパンジイル))-ビスヒドラジンカルボキシイミドアミドまたはその薬剤上許容可能な酸付加塩であることを特徴とする請求項23記載の組成物。

33. 上記化合物はN, N'-((1, 4-ヒドラジンジイルビス(3, 1-プロパンジイル))-ビスヒドラジンカルボキシイミドアミドまたはその薬剤上許容可能な酸付加塩であることを特徴とする請求項23記載の組成物。

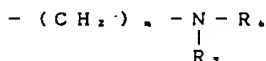
34. 上記化合物はN-(3-(4-メチル-1-ビペラジン)プロピル)ヒドラジンカルボキシイミドアミドまたはその薬剤上許容可能な酸付加塩であることを特徴とする請求項23記載の組成物。

35. 式





の基であり、 $R_1$  は水素又は炭素原子数1～6の低級アルキル基、ヒドロキシエチル基、または $R_2$  との協力による炭素原子数2～4の低級アルキレン橋であり； $R_2$  は水素、または炭素原子数1～6の低級アルキル基であるか、あるいは $R_1$ 、又は $R_3$  との協力で炭素原子数2～4の低級アルキレン橋、アミノ基、水酸基、または式



のアミノアルキレン基であり、 $n$  は2～7の整数であり、 $R_4$  および $R_5$  は別個に炭素原子数1～6の低級アルキル基であるか、あるいは両方でシクロアルキルまたは1～2個の複素原子を含有する複素環の一部を形成し、上記複素原子の少なくとも一方は窒素であり、他方は酸素、

酸素又はイオウよりなる群から選択され、但し、上記複素原子の他方が窒素であって、ビペラジン環を形成する場合、該ビペラジン環は任意に、その第1窒素に結合した化合物の部分と同じ置換基で置換されていてもよく； $R_3$  は水素、炭素原子数1～6の低級アルキル基、または $R_4$ 、または $R_5$  との協力による炭素原子数2～4の低級アルキレン橋であり； $R_4$  は水素、炭素原子数1～6の低級アルキル基、または $R_3$  との協力による炭素原子数2～4の低級アルキレン橋；またはアミノ基であり；但し、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、又は $R_5$  のうちの少なくとも1つは水素以外であり； $R_4$  は炭素原子数10までの低級アルキルスルホニル基であり、 $R_5$  は水素である。）

およびそれらの薬剤上許容可能な酸付加塩の化合物を含有してなる有効量の組成物と目的の蛋白質とを接触させることを特徴とする目的の蛋白質の進行グリコシル化を抑制する方法。

36. 上記化合物は酢酸ヒドラジンであることを特

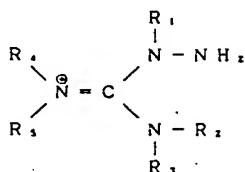
徴とする請求項35記載の方法。

37. 上記化合物はアスパラギン酸 $\beta$ -ヒドラジドであることを特徴とする請求項35記載の方法。

38. 上記化合物はグルタミン酸 $\gamma$ -ヒドラジドであることを特徴とする請求項35記載の方法。

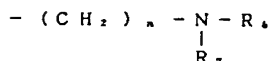
39. 上記化合物はメタンスルホン酸ヒドラジドであることを特徴とする請求項35記載の方法。

40. 式



(上記式中、 $R_1$  は水素又は炭素原子数1～6の低級アルキル基、ヒドロキシエチル基、または $R_2$  との協力による炭素原子数2～4の低級アルキレン橋であり； $R_2$  は水素、または炭素原子数1～6の低級アルキル基であるか、あるいは $R_1$ 、又は $R_3$  との協力で炭素原子数2～4の低級アルキレン橋、アミノ基、水酸基、ま

たは式



のアミノアルキレン基であり、 $n$  は2～7の整数であり、 $R_4$  および $R_5$  は別個に炭素原子数1～6の低級アルキル基であるか、あるいは両方でシクロアルキルまたは1～2個の複素原子を含有する複素環の一部を形成し、上記複素原子の少なくとも一方は窒素であり、他方は窒素、酸素又はイオウよりなる群から選択され、但し、上記複素原子の他方が窒素であって、ビペラジン環を形成する場合、該ビペラジン環は任意に、その第1窒素に結合した化合物の部分と同じ置換基で置換されていてもよく； $R_3$  は水素、炭素原子数1～6の低級アルキル基、または $R_4$ 、または $R_5$  との協力による炭素原子数2～4の低級アルキレン橋であり； $R_4$  は水素、炭素原子数1～6の低級アルキル基、または $R_3$  との協力による炭素原子数2～4の低級アルキレン橋；またはアミノ基であり；但し、 $R_1$ 、 $R_2$ 、

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>又はR<sub>3</sub>のうちの少なくとも1つは水素以外であり; R<sub>1</sub>は炭素原子数10までの低級アルキルスルホニル基であり、R<sub>2</sub>は水素である。)

のもの、およびそれらの薬剤上許容可能な酸付加塩であることを特徴とする請求項35記載の方法。

41. 上記化合物はN-ヒドロキシヒドラジンカルボキシイミドまたはその薬剤上許容可能な酸付加塩であることを特徴とする請求項40記載の方法。

42. 上記化合物は1, 3-ジアミノグアニジンまたはその薬剤上許容可能な酸付加塩であることを特徴とする請求項40記載の方法。

43. 上記化合物は2-ヒドラジノ-2-イミダゾリンまたはその薬剤上許容可能な酸付加塩であることを特徴とする請求項40記載の方法。

44. 上記化合物は1, 2-ジアミノ-2-イミダゾリンまたはその薬剤上許容可能な酸付加塩であることを特徴とする請求項40記載の方法。

の方法。

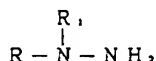
50. 上記化合物はN, N'-[1, 4-ビペラジンジイルビス(3, 1-プロパンジイル)]-ビスヒドラジンカルボキシイミドまたはその薬剤上許容可能な酸付加塩であることを特徴とする請求項40記載の方法。

51. 上記化合物はN-(3-(4-メチル-1-1-ビペラジニル)プロピル)ヒドラジンカルボキシイミドまたはその薬剤上許容可能な酸付加塩であることを特徴とする請求項40記載の方法。

52. 上記化合物を単離した量の上記目的の蛋白質に導入することを特徴とする請求項35記載の方法。

53. 上記目的の蛋白質は食品中に存在し、上記組成物を食品に塗布することを特徴とする請求項35記載の方法。

54. 式



45. 上記化合物は1-(2-ヒドロキシエチル)ヒドラジンカルボキシイミドまたはその薬剤上許容可能な酸付加塩であることを特徴とする請求項40記載の方法。

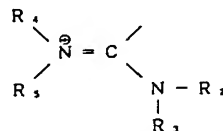
46. 上記化合物は2-(1-(2-ヒドロキシエチル)ヒドラジノ)-2-イミダゾリンまたはその薬剤上許容可能な酸付加塩であることを特徴とする請求項40記載の方法。

47. 上記化合物はN-(2-(4-モルホリノ)エチル)ヒドラジンカルボキシイミドまたはその薬剤上許容可能な酸付加塩であることを特徴とする請求項40記載の方法。

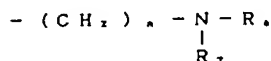
48. 上記化合物はN-(3-(4-モルホリノ)プロピル)ヒドラジンカルボキシイミドまたはその薬剤上許容可能な酸付加塩であることを特徴とする請求項40記載の方法。

49. 上記化合物はN-(2, 2-ジメチル-3-ジメチルアミノプロピル)ヒドラジンカルボキシイミドまたはその薬剤上許容可能な酸付加塩であることを特徴とする請求項40記載の方法。

(上記式中、Rは式

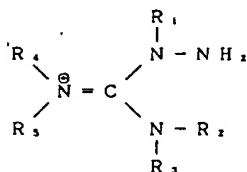


の基であり、R<sub>1</sub>は水素又は炭素原子数1~6の低級アルキル基、ヒドロキシエチル基、またはR<sub>2</sub>との協力による炭素原子数2~4の低級アルキレン橋であり; R<sub>2</sub>は水素、または炭素原子数1~6の低級アルキル基であるか、あるいはR<sub>1</sub>又はR<sub>3</sub>との協力で炭素原子数2~4の低級アルキレン橋、アミノ基、水酸基、または式

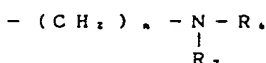


のアミノアルキレン基であり、nは2~7の整数であり、R<sub>5</sub>およびR<sub>6</sub>は別個に炭素原子数1~6の低級アルキル基であるか、あるいは両方でシクロアルキルまたは1~2個の複素原子を含有する複素環の一部を形成し、上記複素原

子の少なくとも一方は窒素であり、他方は窒素、酸素又はイオウよりなる群から選択され、但し、上記複素原子の他方が窒素であって、ピペラジン環を形成する場合、該ピペラジン環は任意に、その第1窒素に結合した化合物の部分と同じ置換基で置換されていてもよく； $R_1$ は水素、炭素原子数1～6の低級アルキル基、または $R_2$ 又は $R_3$ との協力による炭素原子数2～4の低級アルキレン橋であり； $R_2$ は水素、炭素原子数1～6の低級アルキル基、または $R_1$ との協力による炭素原子数2～4の低級アルキレン橋；またはアミノ基であり；但し、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 又は $R_5$ のうちの少なくとも1つは水素以外であり； $R_5$ は炭素原子数10までの低級アルキルスルホニル基であり、 $R_1$ は水素である。）およびそれらの薬剤上許容可能な酸付加塩の化合物を含有する有効量の薬剤組成物を投与することを特徴とする動物内の目的の蛋白質の進行グリコシル化最終生成物の形成を抑制するように動物を治療する方法。



(上記式中、 $R_1$ は水素又は炭素原子数1～6の低級アルキル基、ヒドロキシエチル基、または $R_2$ との協力による炭素原子数2～4の低級アルキレン橋であり； $R_2$ は水素、または炭素原子数1～6の低級アルキル基であるか、あるいは $R_1$ 又は $R_3$ との協力で炭素原子数2～4の低級アルキレン橋、アミノ基、水酸基、または式



のアミノアルキレン基であり、 $n$ は2～7の整数であり、 $R_1$ および $R_2$ は別個に炭素原子数1～6の低級アルキル基であるか、あるいは両方でシクロアルキルまたは1～2個の複素原子を含有する複素環の一部を形成し、上記複素原

55. 上記化合物は酢酸ヒドラジドであることを特徴とする請求項54記載の方法。
56. 上記化合物はアスパラギン酸 $\beta$ -ヒドラジドであることを特徴とする請求項54記載の方法。
57. 上記化合物はグルタミン酸 $\gamma$ -ヒドラジドであることを特徴とする請求項54記載の方法。
58. 上記化合物はメタンスルホン酸ヒドラジドであることを特徴とする請求項54記載の方法。
59. 上記目的の蛋白質はコラーゲン、エラスチン、水晶体蛋白質、血管壁、神経蛋白質および糸球体基質膜よりなる群から選択したものであることを特徴とする請求項54記載の方法。
60. 上記薬剤組成物は上記アミノグアニジン誘導体および薬剤上許容可能なキャリアを含有してなることを特徴とする請求項54記載の方法。
61. 上記化合物は式

子の少なくとも一方は窒素であり、他方は窒素、酸素又はイオウよりなる群から選択され、但し、上記複素原子の他方が窒素であって、ピペラジン環を形成する場合、該ピペラジン環は任意に、その第1窒素に結合した化合物の部分と同じ置換基で置換されていてもよく； $R_1$ は水素、炭素原子数1～6の低級アルキル基、または $R_2$ 又は $R_3$ との協力による炭素原子数2～4の低級アルキレン橋であり； $R_2$ は水素、炭素原子数1～6の低級アルキル基、または $R_1$ との協力による炭素原子数2～4の低級アルキレン橋；またはアミノ基であり；但し、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 又は $R_5$ のうちの少なくとも1つは水素以外であり； $R_5$ は炭素原子数10までの低級アルキルスルホニル基であり、 $R_1$ は水素である。）のもの、およびそれらの薬剤上許容可能な酸付加塩であることを特徴とする請求項54記載の方法。

62. 上記アミノグアニジン誘導体はN-ヒドロキシヒドラジンカルボキシイミドアミドまたはそ

の薬剤上許容可能な酸付加塩であることを特徴とする請求項61記載の方法。

63. 上記化合物は、1, 3-ジアミノグアニジンまたはその薬剤上許容可能な酸付加塩であることを特徴とする請求項61記載の方法。

64. 上記化合物は1, 2-ジアミノ-2-イミダゾリンまたはその薬剤上許容可能な酸付加塩であることを特徴とする請求項61記載の方法。

65. 上記化合物は1, 2-ジアミノ-2-イミダゾリンまたはその薬剤上許容可能な酸付加塩であることを特徴とする請求項61記載の方法。

66. 上記化合物は1-(2-ヒドロキシエチル)ヒドラジンカルボキシイミドまたはその薬剤上許容可能な酸付加塩であることを特徴とする請求項61記載の方法。

67. 上記化合物は2-(1-(2-ヒドロキシエチル)ヒドラジノ)-2-イミダゾリンまたはその薬剤上許容可能な酸付加塩であることを特徴とする請求項61記載の方法。

68. 上記化合物はN-(2-(4-モルホリノ)

エチル)ヒドラジンカルボキシイミドまたはその薬剤上許容可能な酸付加塩であることを特徴とする請求項61記載の方法。

69. 上記化合物はN-(3-(4-モルホリノ)プロピル)ヒドラジンカルボキシイミドまたはその薬剤上許容可能な酸付加塩であることを特徴とする請求項61記載の方法。

70. 上記化合物はN-(2, 2-ジメチル-3-ジメチルアミノプロピル)ヒドラジンカルボキシイミドまたはその薬剤上許容可能な酸付加塩であることを特徴とする請求項61記載の方法。

71. 上記化合物誘導体はN, N'- (1, 4-ピペラジンジイルビス(3, 1-プロパンジイル))-ビスヒドラジンカルボキシイミドまたはその薬剤上許容可能な酸付加塩であることを特徴とする請求項61記載の方法。

72. 上記化合物はN-(3-(4-メチル-1-ピペラジニル)プロピル)ヒドラジンカルボキシイミドまたは薬剤上許容可能な酸付加

塩であることを特徴とする請求項61記載の方法。

73. 上記薬剤組成物を非口経的に投与することを特徴とする請求項54記載の方法。

74. 上記薬剤組成物を局所的に投与することを特徴とする請求項54記載の方法。

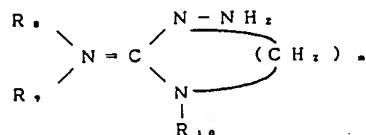
75. 上記薬剤組成物を口経的に投与することを特徴とする請求項54記載の方法。

76. 上記薬剤組成物を規則正しく毎日投与することとを特徴とする請求項54記載の方法。

77. 上記薬剤組成物を上記動物の体重あたり約25mg/kgまでの量で投与することを特徴とする請求項54記載の方法。

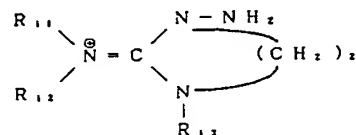
78. 上記薬剤組成物は軟硬の形態で調製したものであり、上記剤は約10重量%までの量で存在することを特徴とする請求項54記載の方法。

79. 式



(上記式中、R<sub>1</sub>はアミノ、水素、2-ヒドロキシエチルまたは低級アルキルであり、R<sub>2</sub>およびR<sub>10</sub>は水素、2-ヒドロキシエチルまたは低級アルキル基であり、mは2~4の整数である)の化合物。

80. 式

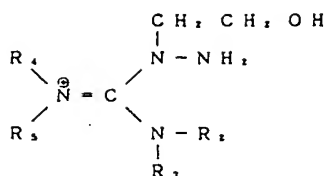


(上記式中、R<sub>11</sub>、R<sub>12</sub>およびR<sub>13</sub>は水素または低級アルキル基であり、mは2~4の整数である)

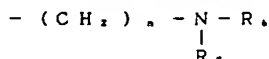
を特徴とする請求項79記載の化合物。

81. 式





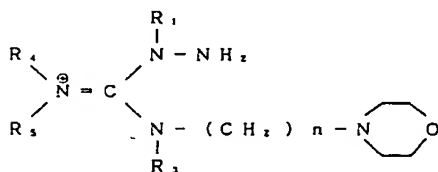
(上記式中、 $\text{R}_2$  は水素または炭素原子数 1 ～ 6 の低級アルキル基であるか、あるいは  $\text{R}_3$  との協力で炭素原子数 2 ～ 4 の低級アルキレン橋、アミノ基、水酸基、または式



のアミノアルキレン基であり、 $n$  は 2 ～ 7 の整数であり、 $\text{R}_7$  および  $\text{R}_8$  は別個に炭素原子数 1 ～ 6 の低級アルキル基であるか、あるいは両方でシクロアルキルまたは 1 ～ 2 個の複素原子を含有する複素環の一部を形成し、上記複素原子の少なくとも一方は窒素であり、他方は窒素、酸素又はイオウよりなる群から選択され、但し、上記複素原子の他方が窒素であって、ピペラジン環を形成する場合、該ピペラジン環は任意に、

81 記載の化合物。

84. 式



(上記式中、 $\text{R}_1$  は水素または炭素原子数 1 ～ 6 の低級アルキル基またはヒドロキシエチル基であり、 $n$  は 2 ～ 7 の整数であり、 $\text{R}_2$  は水素、炭素原子数 1 ～ 6 の低級アルキル基、または  $\text{R}_3$  との協力で炭素原子数 2 ～ 4 の低級アルキレン橋であり、 $\text{R}_4$  は水素、炭素原子数 1 ～ 6 の低級アルキル基、または  $\text{R}_5$  との協力で炭素原子数 2 ～ 4 の低級アルキレン橋、またはアミノ基であり、但し、 $\text{R}_1$ 、 $\text{R}_2$ 、 $\text{R}_3$ 、 $\text{R}_4$ 、又は  $\text{R}_5$  のうちの少なくとも 1 つは水素以外である)

のもの、およびそれらの薬剤上許容可能な酸付加塩であることを特徴とする化合物。

その第 1 窒素に結合した化合物の部分と同じ置換基で置換されていてもよく； $\text{R}_2$  は水素、炭素原子数 1 ～ 6 の低級アルキル基、または  $\text{R}_3$ ；又は  $\text{R}_4$  との協力で炭素原子数 2 ～ 4 の低級アルキレン橋であり； $\text{R}_4$  は水素、炭素原子数 1 ～ 6 の低級アルキル基、または  $\text{R}_5$  との協力で炭素原子数 2 ～ 4 の低級アルキレン橋；またはアミノ基であり；但し、 $\text{R}_1$ 、 $\text{R}_2$ 、 $\text{R}_3$ 、 $\text{R}_4$ 、又は  $\text{R}_5$  のうちの少なくとも 1 つは水素以外であり； $\text{R}_6$  は炭素原子数 10 までの低級アルキルスルホニル基であり、 $\text{R}_7$  は水素である。) のもの、およびそれらの薬剤上許容可能な酸付加塩であることを特徴とする化合物。

82. 1 - (2 - ヒドロキシエチル) ヒドラジンカルボキシイミドアミドまたはその薬剤上許容可能な酸付加塩であることを特徴とする請求項 81 記載の化合物。

83. 2 - (1 - (2 - ヒドロキシエチル) ヒドラジノ) - 2 - イミダゾリンまたはその薬剤上許容可能な酸付加塩であることを特徴とする請求項

85. N - (2 - (4 - モルホリノ) エチル) ヒドラジンカルボキシイミドアミドまたはその薬剤上許容可能な酸付加塩であることを特徴とする請求項 84 記載の化合物。

86. N - (3 - (4 - モルホリノ) プロピル) ヒドラジンカルボキシイミドアミドまたはその薬剤上許容可能な酸付加塩であることを特徴とする請求項 84 記載の化合物。

## 3. 発明の詳細な説明

## (産業上の利用分野)

本発明は一般にグルコースと蛋白質との間に起る反応に関し、より詳細には、進行グリコシル化最終生成物を生じる非酵素的グリコシル化蛋白質の反応を種々のアミノグアニジン誘導体により抑制することに関する。

(従来技術および発明が解決しようとする課題)

グルコースと蛋白質との反応は知られている。この反応が最も早く明らかになるのは食品の調理中に褐色色素が現われることにあり、これはメイラードによって1912年に確認された。メイラードの観察によれば、グルコースまたは他の還元糖がアミノ酸と反応して付加物を形成し、これらの付加物は一連の脱水及び転位反応を受けて安定な褐色色素を形成する。(メイラード著のC. R. Acad. Sci., 1912年154号, 66~68頁)。

メイラードの最初の発見後、食品化学者はこの仮説反応を詳細に研究し、以下のことを確かめた。

種々の他の生体蛋白質、例えば、水晶体、コラーゲン、および神経蛋白質についても起ることがわかった(Bunn等著のBiochem. Biophys. Res. Comm., 67巻, 103~109頁(1975年); Koenig等著のJ. Biol. Chem., 252巻, 2992~2997頁; Monnier およびCerami, A.によるMaillard Reaction in Food and NutritionにおけるWaller G. A.編集のAmerican Chemical Society, 215巻, 431~448頁(1983年); およびMonnier 及びCerami著のClinics in Endocrinology and Metabolism, 11巻, 431~452頁(1982年)を参照)。そのうえ、後期段階のメイラード生成物のスペクトルおよび蛍光特性と同様のスペクトルおよび蛍光特性を有する褐色色素は生体内でいくつかの長寿の蛋白質、例えば、老齢の個人の水晶体蛋白質およびコラーゲンと関連していることも観察された。20~90歳人の硬膜コラーゲン中の色素は年齢に対して直線的に増大することが観察された(Monnier およびCeramiのScience 211巻,

すなわち、熱処理された貯蔵食品はグルコースとポリペプチド鎖との反応により非酵素的褐色化を受け、その結果、蛋白質が架橋され、それに相応して生物利用性が低減する(Finot, A. P., 1982年, Modification of Proteins, 編集: Feeny, R. E. 及びWhitaker, J. R., アメリカケミカル ソサイエティ, 198号, 91~124頁, ワシントン特別区)。この時点では、蛋白質のグリコシル化により発色する褐色の発生の原因である色素は特性スペクトルおよび蛍光特性を有することが確認された。しかしながら、これらの色素の化学構造は詳細には解明されなかった。

上述の還元糖と食品蛋白質との反応は、近年、生体でその類似反応があることがわかった。かくして、アマドリ生成物を生じるグルコースと蛋白質の遊離アミノ基との非酵素的反応はヘモグロビンの場合に起ることが示され、この際、グルコースとの反応によりヘモグロビンの $\beta$ -鎖のアミノ末端基の転位によってヘモグロビンA<sub>1c</sub>として知られている付加物を形成する。また、この反応は

491~493頁(1981年); Monnier およびCeramiのBiochem. Biophys. Acta, 760巻, 97~103頁(1983年); およびMonnier 等の「Accelerated Age-Related Browning of Human Collagen in Diabetes Mellitus」Proc. Nat.-Acad. Sci., 81巻, 583~587頁(1984年)参照)。興味あることには、グルコースにより誘発される架橋によりコラーゲンの老化を生体外で模倣することができ、また、コラーゲンによる他の蛋白質の捕獲および付加物の形成は架橋反応による起ると推論され、腎臓基質膜におけるアルブミンおよび抗体の蓄積の原因となるものと思われる(Brownlee 等のJ. Exp. Med., 158巻, 1739~1744頁(1983年) および Kohn等のDiabetes, 33巻1号, 57~59頁(1984年)参照)。

褐色化蛋白質の酸加水分解物から2-フロリル-4(5)-2(フランリル)-1H-イミダゾールが単離された。このイミダゾールは蛋白質の非酵素的褐色化からの架橋体であると思われる

(Pongor 等の Proc. Natl. Acad. Sci. U S A, 81 巻, 2684 頁 (1984 年) および 1987 年 5 月 12 日に発行され、「蛋白質の老化を測定する方法およびそのための剤」と称する米国特許第 4,665,192 号参照)。

アミノグアニジンを使用して生体内のメイラード反応を抑制する方法が知られている (Brownlee 等の Science, 232 巻, 1629 頁 (1986 年) および 1988 年 7 月 19 日に発行され、「蛋白質の老化を抑制する方法およびそのための剤」と称する米国特許第 4,758,583 号参照)。食品工業では、数年前、亜硫酸塩がメイラード反応を抑制するとわかり、加工貯蔵食品に一般に使用されている。ところが、最近、食品中の亜硫酸塩は喘息患者における激しくしかも極めて有害な反応にかかり合っていた。その結果、新鮮な果物および野菜の亜硫酸塩処理は禁止された。アレルギー反応の機構はわかっていない。従って、加工貯蔵食品ならびに種々の他の医薬および診断薬製品に使用する非酵素的褐色化を抑制するための適当な剤が

必要とされている。

更らに、非酵素的架橋を抑制するための適当な剤の発見により、特に糖尿病、メリクス等の病状状態における蛋白質の老化の作用を減じるかあるいは無くす手段を提供する。

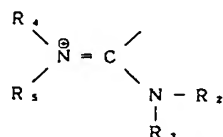
#### (発明の概要)

本発明によれば、非酵素的架橋 (蛋白質の老化) を抑制する方法およびそのための剤が開示される。詳細には、進行グリコシル化最終生成物の形成による非酵素的架橋 (蛋白質の老化) を抑制する剤は、グリコースと蛋白質との反応による早期グリコシル化生成物と反応することが可能でかつそれ以上の反応を防ぐことが可能である物質から選択することができる。

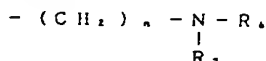
これらの化合物は下記構造式を有している。



(上記式中、R は式



の基であり、R<sub>1</sub> は水素又は炭素原子数 1~6 の低級アルキル基、ヒドロキシエチル基であり、あるいは R<sub>2</sub> との協力で炭素原子数 2~4 の低級アルキレン橋であってもよい。R<sub>3</sub> は炭素原子数 1~6 の低級アルキル基であり、あるいは R<sub>1</sub> または R<sub>2</sub> との協力で炭素原子数 2~4 の低級アルキレン橋、アミノ基、水酸基または下記式のアミノアルキレン基である。



この式中、n は 2~7 の整数であり、R<sub>4</sub> および R<sub>1</sub> は別個に炭素原子数 1~6 の低級アルキル基であるか、あるいは両方でシクロアルキルまたは複素原子 1~2 個を含有する複素環の一部を形成し、上記複素原子のうちの少なくとも一方が窒素であり、他方は窒素、酸素およびイオウよりなる

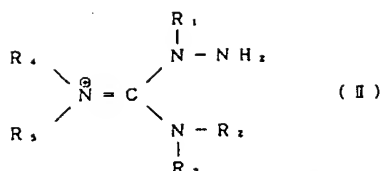
群から選択され、但し、複素環の上記複素原子のうちの他方が窒素であって、ビペラジン環を形成する場合、ビペラジン環は任意に、その第 1 窒素に結合した化合物の部分と同じ置換基で置換されていてもよい。

R<sub>2</sub> は炭素原子数 1~6 の低級アルキル基であるか、あるいは R<sub>3</sub> または R<sub>4</sub> との協力で炭素原子数 2~4 の低級アルキレン橋である。

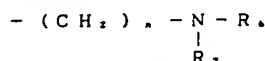
R<sub>4</sub> は水素、炭素原子数 1~6 の低級アルキル基、または R<sub>3</sub> との協力による炭素原子数 2~4 の低級アルキレン橋、またはアミノ基である。

R<sub>3</sub> は水素、または炭素原子数 1~6 の低級アルキル基である。但し、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub> または R<sub>3</sub> のうちの少なくとも 1 つは水素以外であり、R は炭素原子数 10 までのアシル基又は低級アルキルスルホニル基であり、R<sub>1</sub> は水素である。また、上記化合物は上記式の薬剤上許容可能な酸付加塩である。

式 I の化合物のいくつかは下記式 II で表わされる。

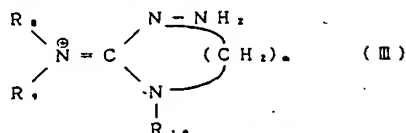


上記式 (II) において、 $R_1$  は水素または炭素原子数 1～6 の低級アルキル基、ヒドロキシエチル基であるか、あるいは  $R_2$  との協力で炭素原子数 2～4 の低級アルキレン橋であってもよく、 $R_2$  は水素または炭素原子数 1～6 の低級アルキル基であるか、あるいは  $R_1$ 、又は  $R_3$  との協力で炭素原子数 2～4 の低級アルキレン橋、アミノ基、水酸基、または下記式のアミノアルキレン基である。

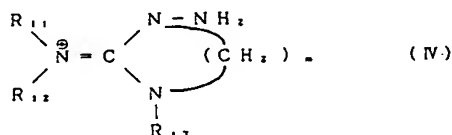


この式中、 $n$  は 2～7 の整数であり、 $R_4$  および  $R_5$  は別個に炭素数 1～6 の低級アルキル基であるか、あるいは共にシクロアルキルまたは 1～2 個の複素原子を含有する複素環の一部を形成し、これらの複素原子のうちの少なくとも一方が窒素

明はこれらの新規な化合物ならびにそれらの製造方法に関する。これらの新規な化合物のいくつかは下記式 III で表わされる。



この式中、 $R_4$  はアミノ、水素、2-ヒドロキシエチルまたは低級アルキルであり、 $R_3$  および  $R_1$  は水素、2-ヒドロキシエチルまたは低級アルキル基であり、 $m$  は 2～4 の整数である。また、この種類の或る化合物は下記式 (IV) で表わされる。



この式中、 $R_{11}$ 、 $R_{12}$  および  $R_{13}$  は水素または低級アルキル基であり、 $m$  は 2～4 の整数である。

特に好ましい化合物は  $R_4$ 、 $R_3$  および  $R_1$  が

であり、他方が窒素、酸素、およびイオウよりなる群から選択され、但し、複素環の上記複素原子のうちの他方が窒素であって、ビペラジン環を形成する場合、このビペラジンは任意に、その第 1 窒素に結合した化合物の部分と同じ置換基で置換されていてもよい。

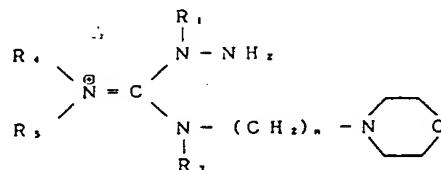
$R_1$  は水素、炭素原子数 1～6 の低級アルキル基、または  $R_2$ 、又は  $R_3$  との協力で炭素原子数 2～4 の低級アルキレン橋であり、 $R_4$  は水素、炭素原子数 1～6 の低級アルキル基、または  $R_2$  との協力による炭素原子数 2～4 の低級アルキレン橋；あるいはアミノ基であり、 $R_3$  は水素または炭素原子数 1～6 の低級アルキル基であり、但し、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、または  $R_5$  のうちの少なくとも 1 つは水素以外である。また、上記化合物は上記式の薬剤上許容可能な酸付加塩である。

かくして、本発明の化合物のいくつかは置換アミノグアニジン誘導体である。

本発明の方法に有用なアミノグアニジン誘導体のいくつかは新規な化合物である。従って、本発

明は水素である化合物および  $m = 2$  である化合物である。

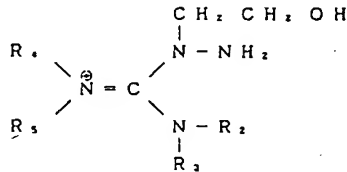
本発明の他の新規な化合物は窒素原子との協力で  $R_4$  および  $R_1$  がモルホリン基である式 II の化合物である。かくして、これらの化合物は下記式で表わされる。



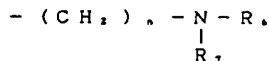
この式中、 $R_1$  は水素または炭素原子数 1～6 の低級アルキル基またはヒドロキシエチル基であり、 $n$  は 2～7 の整数であり、 $R_2$  は水素、炭素原子数 1～6 の低級アルキル基、又は  $R_3$  との協力で炭素原子数 2～4 の低級アルキレン橋であり、 $R_4$  は水素、炭素原子数 1～6 の低級アルキル基、または  $R_2$  との協力による炭素原子数 2～4 の低級アルキレン橋；あるいはアミノ基であり、 $R_3$  は水素、または炭素原子数 1～6 の低級アルキル

基であり、但し、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 又は $R_5$ のうちの少なくとも1つは水素以外である。また、上記化合物は上記式の薬剤上許容可能な酸付加塩である。

また、 $R_1$ がヒドロキシエチル基である式Ⅱの種類の化合物も新規である。従って、これらの化合物は式



で表わされ、この式中、 $R_2$ は水素または炭素原子数1～6の低級アルキル基であるか、あるいは $R_1$ との協力で炭素原子数2～4の低級アルキレン橋、アミノ基、水酸基または下記式のアミノアルキレン基である。



この式中、 $n$ は2～7の整数であり、 $R_5$ および

$R_6$ は別個に炭素原子数1～6の低級アルキル基であるか、あるいは窒素原子とともにモルホリノ基又はピペラジノ基である。

$R_3$ は水素、炭素原子数1～6の低級アルキル基または $R_4$ とともに炭素原子数2～4の低級アルキレン橋；またはアミノ基であり、 $R_4$ は水素または炭素原子数1～6の低級アルキル基である。また、上記化合物は上記式の薬剤上許容可能な酸付加塩である

本発明の化合物はグリコシル化生成物と反応し、それによりこの生成物を蛋白質の架橋結合に至る進行グリコシル化最終生成物を後で形成しないようにして蛋白質の老化を防ぐ。

また、本発明は早期グリコシル化生成物の段階での初めにグリコシル化された蛋白質を本発明の剤のうちの或る量の1種又はそれ以上と接触させることによって蛋白質の老化を抑制する方法に関する。本発明の方法が産業に適用される場合、剤のうちの1種またはそれ以上を、蛋白質抽出物の場合、蛋白質混合物への導入によって、あるいは

特定の食品の早期老化および腐敗を防ぐためには、蛋白質を含有する食品への塗布または導入によって蛋白質に適用することができる。

本方法が治療に適用される場合、治療しようとする動物に適当な薬剤状の1種またはそれ以上の剤の或る量を投与すればよい。投与は公知の方法、例えば、経口法、局所法、および非経口法、例えば皮下内注射、皮下注射、静脈注射または腹腔注射、ならびに他の在来の手段によって達成し得る。剤の投与は例えば約25mg/kgまでの投与量で長い時間にわたって行なうのがよい。

この剤は、進行グリコシル化最終生成物の形成を抑制することができることにより、蛋白質の老化が重大な支障をきたすあらゆる分野に有効に利用することができる。かくして、食品技術分野では、あまり腐敗しない、従って消費者にはより利用しやすい限界安定性の或る食品を製造することにより経済的および社会的利点が得られる。腐敗が少なくなるので、検査費、除去費および交換費が安くなり、食品の長い利用性により市場でのこ

れらの食品の価格の安定化を助長する。同様に、蛋白質の腐敗が問題である他の産業上の用途では、このような蛋白質を含有する組成物に本発明の剤を混合することにより、かかる蛋白質の有効寿命を容易に長くすることができる。動物におけるアレルギーおよび喘息を含めて毒性を生じると知られている二酸化イオウのような現在使用されている食品防腐剤および変色防止剤の代わりに、ここで述べるもののような化合物を使用するのがよい。

本発明は特定の治療目的にも適用される。というのは、メイラード反応が身体内の蛋白質部分のいくつか、なかでも、コラーゲン、エラスチン、水晶体蛋白質および腎臓の糸球体基質膜に微しく影響するからである。これらの蛋白質は年齢とともに劣化し（従って、「蛋白質の老化」の用語を適用する）、また糖尿病の余病の1つとして劣化する。その結果、進行グリコシル化最終生成物の形成を遅延させるか或いは実質的に抑制することができることにより、糖尿病を治療することができ、またもちろん、動物の寿命を延ばすことができる。

従って、本発明の主目的は進行グリコシル化最終生成物の形成を抑制することにより、蛋白質とグルコースとの反応により起る蛋白質の広範囲の架橋を抑制する方法を提供することである。

本発明の他の目的は早期グリコシル化生成物としての初期グリコシル化蛋白質との反応を特徴とする上記のような方法を提供することである。

本発明のなお一層の目的は上記進行グリコシル化最終生成物を形成する上記早期グリコシル化生成物の転位および架橋を防ぐ上記のような方法を提供することである。

本発明の更らに他の目的は上記の方法において上記早期グリコシル化生成物との反応に関与することができる剤を提供することである。

更らに、本発明の他の目的は動物蛋白質の脆化および食品の褐色化および腐敗に潜在する蛋白質の老化の悪い結果を処置する治療方法を提供することである。

また、本発明の更らに他の目的は哺乳動物の酵素ジアミノオキシダーゼに最少限だけ影響する治

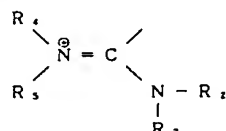
療方法を提供することである。

(課題を解決するための手段および詳細な説明)

本発明によれば動物および植物の両方に存在する多くの目的とする蛋白質における進行グリコシル化最終生成物の形成を抑制すると思われる組成物およびその製造方法が開発された。詳細には、本発明は下記式およびそれらの薬剤上許容可能な酸付加塩の1種またはそれ以上のアミノグアニジン誘導体を含有する組成物に関する。

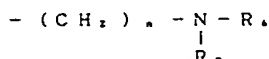


上記式中、Rは式



の基であり、R<sub>1</sub>は水素または炭素原子数1～6の低級アルキル基、ヒドロキシエチル基であるか、あるいはR<sub>2</sub>との協力で炭素原子数2～4の低級アルキレン橋であり、R<sub>3</sub>は水素または炭素原子

数1～6の低級アルキル基であるか、あるいはR<sub>1</sub>又はR<sub>2</sub>との協力で炭素原子数2～4の低級アルキレン橋、アミノ基、水酸基または下記式のアミノアルキレン基である。

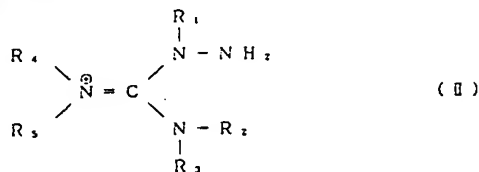


この式中、nは2～7の整数であり、R<sub>4</sub>およびR<sub>5</sub>は別個に炭素原子数の低級アルキル基であるか、あるいは両方でシクロアルキルまたは1～2個の複素原子を含有する複素環の一部を形成し、上記複素原子の少なくとも一方は窒素であり、他方は窒素、酸素およびイオウよりなる群から選択され、但し、他方の複素原子が窒素であって、ビペラジン環を形成する場合、このビペラジン環は任意に、その第1窒素に結合した化合物の部分と同じ置換基で置換されていてもよい。

R<sub>1</sub>は水素、炭素原子数1～6の低級アルキル基であるか、あるいはR<sub>2</sub>又はR<sub>3</sub>との協力で炭素原子数2～4の低級アルキレン橋であり、R<sub>2</sub>は水素、炭素原子数1～6の低級アルキル基、ま

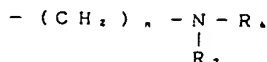
たはR<sub>3</sub>との協力による炭素原子数2～4の低級アルキレン橋；あるいはアミノ基であり、R<sub>3</sub>は水素または炭素原子数1～6の低級アルキル基であり；但し、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>またはR<sub>5</sub>のうちの少なくとも1つは水素以外であり；あるいはRは炭素原子数10までの低級アルキルスルホニル基であり、R<sub>1</sub>は水素である。

これらの化合物のうちのいくつかは下記式(II)の化合物およびそれらの製薬上許容可能な酸付加塩を含有している。



上記式中、R<sub>1</sub>水素、炭素原子数1～6の低級アルキル基、ヒドロキシエチル基であるか、或いはR<sub>2</sub>との協力で炭素原子数2～4の低級アルキレン基であり、R<sub>2</sub>は水素または炭素原子数1～6の低級アルキル基であるか、あるいはR<sub>3</sub>または

R<sub>1</sub> との協力で炭素原子数 2～4 の低級アルキレン橋、アミノ基、水酸基、または下記式のアミノアルキレン基である。



この式中、n は 2～7 の整数であり、R<sub>1</sub> および R<sub>2</sub> は別個に炭素原子数 1～6 の低級アルキル基であるか、あるいは窒素原子との協力でモルホリノ基またはピペリジノ基である。

また、式 (II) において、R<sub>1</sub> は水素、炭素原子数 1～6 の低級アルキル基、または R<sub>2</sub> 又は R<sub>3</sub> との協力による炭素原子数 2～4 の低級アルキレン橋であり、R<sub>2</sub> は水素、炭素原子数 1～6 の低級アルキル基、R<sub>3</sub> との協力による炭素原子数 2～4 の低級アルキレン橋；またはアミノ基であり、R<sub>1</sub> は水素または炭素原子数 1～6 の低級アルキル基であり、但し、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>1</sub> 又は R<sub>2</sub> のうちの少なくとも 1 つは水素以外である。

ここで述べる低級アルキル基および低級アルコ

キシ基は炭素原子数 1～6 であり、これらの基としては、メチル、メトキシ、エチル、エトキシ、プロピル、ピロポキシ、ブチル、ブトキシ、ペンチル、ペンチロキシ、ヘキシル、ヘキロキシ、およびそれらの相応の分岐鎖異性体がある。

ここで述べるアシル基は炭素原子数 2～10 の低級アルキル、アシルおよびヘテロアリアルカルボン酸の残基である。これらのアシル基の代表例を挙げると、アセチル、プロピオニル、ブタノイル、バレリル、ヘキサノイル、およびそれらの相応の高級鎖および分岐鎖類似基がある。また、これらのアシル基は 1 つ又はそれ以上の二重結合および／または更に他の酸官能基、例えば、グルタリル又はサクシニルを含有してもよい。上記のヘテロアリアル基は炭素原子数 3～6 であって、酸素、窒素又はイオウなどの 1 種又はそれ以上の複素原子を含有する芳香族複素環基を包含する。

本発明の化合物の低級アルキルスルホニル基は炭素原子数 1～7 のものであり、代表例を挙げると、メチルスルホニル、エチルスルホニル、n-

プロピルスルホニル、t-ブチルスルホニル等がある。

ここで使用する語「アリアル」とは、フェニル、および炭素原子数 6～10 であって、クロロ、ブロモ、フルオロ、カルボキシ、低級アルキル、ヒドロキシ、低級モノアルキルアミノ、低級ジアルキルアミノ、低級アルコキシの中から選択される 1 種又はそれ以上の置換基で置換された低級アルキル置換フェニルを指して言う。

これらの化合物は、蛋白質の初期グリコシル化により形成される早期グリコシル化生成物のカルボニル部分との反応によって、かかる目的の蛋白質における進行グリコシル化最終生成物の形成を抑制することが可能である。

蛋白質の更らにの架橋により進行グリコシル化最終生成物を形成し、また同様に、皮膚収縮、或る種の腎臓病、アテローム性動脈硬化症、骨関節炎等の状態が生体内で発生するのが明らかである他の蛋白質の捕捉の一因となる活性位置を有すると推論されているのは、早期グリコシル化生成物

の糖部分と蛋白質部分との結合部近くに位置するカルボニル基である。同様に、非酵素的褐色化を受ける植物性物質は劣化し、食品の場合には、腐敗して食用に適さなくなる。かくして、本発明の化合物とこのカルボニル部分との反応は後期段階メイラード作用を抑制するものと思われる。

本発明の理論は後グリコシル化工程、すなわち、存在することにより糖尿病および老化の悪い余病を生じる蛍光発色団、例えば、上記ボンガー等で同定された蛍光発色団の形成を阻止する剤を使用することである。理想的な剤はこの発色団の形成および蛋白色対蛋白質のその関連架橋および動脈や腎臓で生じようとする蛋白質の他の蛋白質への捕捉を防止する。

従って、本発明で有用な組成物は早期グリコシル化生成物の活性カルボニル中間体と反応することが可能である剤よりなるかあるいはこれらの剤を含有する。適当な剤は本発明の電子求引性基を有するヒドラジン誘導体である。これらの剤は早期グリコシル化生成物のカルボニルと反応すると

思われる活性酸素含有置換基を有している。従って、これらの剤と蛋白質のグリコシルシリン部分との反応によりこの部分が他の基との架橋結合を形成しないようにする。ホリス (Hollis) およびストリックベルガー (Strickberger) ((Diabetologia 28巻、282~5頁(1985年))は酵素ヒスチジンデカルボキシラーゼの公知抑制剤である化合物 $\alpha$ -ヒドラジノヒスチジンの生体内投与によりラットの大動脈におけるアルブミンの蓄積を減少させることを見出した。これらの著者はこの薬剤がこの組織におけるヒスタミンの生成を減じるように作用するので、ヒスタミンがアテローム性動脈硬化症にみられる低密度リポ蛋白質蓄積の媒介物質であることを提案した。ホリスおよびストリックベルガーの発見はいくつかの点で本発明の概念および用途と区別できる。これらの著者が提案した $\alpha$ -ヒドラジノヒスチジンによるヒスタミン合成抑制の機構は本発明の基本概念と機能上異なっており、また本発明によれば、疑問があるとさえ思われる。更らに、 $\alpha$ -ヒドラ

ジノヒスチジンはヒドラジン部分に電子求引性基が付いていなく、グリコシル化生成物と効率的に非可逆的に反応することが期待されないことを注目すべきである。

かくして、本発明の剤は、非常に安定な付加物を形成するように早期グリコシル化生成物のカルボニル部分と反応するそれらの能力に基づいて確認し、試験したが、ホリスおよび

ストリックベルガーの研究から提案されたものではなかった。特に、アミノグアニジンはヒスタミンの濃度を増大することが知られており

(リンドベルグおよびトーンクヴィストによる「人の妊娠におけるヒスタミン異化作用に及ぼすアミノグアニジンの抑制作用」、Acta Obstet. Gynecol. Scand., 45巻、131~139頁

(1966年)参照)、従って $\alpha$ -ヒドラジノヒスチジンおよびアミノグアニジンはヒスタミン濃度に反対作用する。従って、 $\alpha$ -ヒドラジノヒスチジンおよびアミノグアニジンの両方が蛋白質の架橋を減じる生体内および生体外の効能を有する

という本発見は考慮から除外され、その結果、本発明の化合物が進行グリコシル化最終生成物の形成を減じるように作用する方法の説明としてホリスおよびストリックベルガーにより提案された機構を区別することがわかる。

本発明の組成物を生体内治療目的で利用する場合、使用する化合物すなわち剤生物適合性であることは注意すべきである。薬剤組成物は製薬上有効量の本発明の剤すなわち化合物で調製するのがよく、この目的で利用される公知物質から選択される製薬上許容可能なキャリアを含んでもよい。このような組成物は投与方法により様々な形態で調製し得る。例えば、化合物を市販重炭酸塩から塩酸塩に転化してその溶解度を向上させ、腹腔注射の場合にそれほどは炎症を起こさないようにする。式I、II、IIIの化合物の種々の他の製薬上許容可能な酸付加塩も同様に利用し得る。このような酸付加塩は様々な有機酸および無機酸、例えば、硫酸、リン酸、P-トルエンスルホン酸、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、スルファミド酸、ク

エン酸、乳酸、マレイン酸、コハク酸、酒石酸、桂皮酸、酢酸、安息香酸、グルコン酸、アスコルビン酸およびこれらに関連した酸から得ることができる。また、投与が静脈注射または腹腔注射による場合には、液状形態を利用し、口経投与の場合、適切なら、錠剤、カプセル等を調製すればよい。皮膚または目に局所的または皮膚上に適用する場合、皮膚または目への浸透を助けるためにキャリアを含めて、水、エタノール、プロピレングリコールなどの適当なビヒクルに剤を入れて溶液、ローションまたは軟硬を調製すればよい。他の身体組織に投与するのに適した他の形態も可能である。

同様に、本発明は進行グリコシル化最終生成物の形成を抑制する方法に関し、この方法は目的の蛋白質と本発明の組成物とを接触させることよりなる。目的の蛋白質が食品に含まれる場合、植物源か動物源かにかかわらず、本発明の剤を含有する組成物を種々の在来の手段でこれらの食品に適用することができる。同様に、治療を目的とする



場合、定量の本発明の薬剤組成物を治原すべき動物に投与する。投与は例えば毎日行い、本発明の剤すなわち化合物の有効量は動物の体重の25 mg/kgまでの範囲である。局所薬は例えば、皮膚に塗るための軟硬またはローション中に剤すなわち組成物を10%まで含有し得る。当然、これらの量の或る程度の変更が可能であり、提示した量は本発明を実施するための最良の態様を開示する出願人の任務を果たしたものに過ぎない。

本発明の背景の説明から明らかなように、本発明の方法および組成物は動物および植物両方における基本蛋白質の老化を抑制し、これに伴って、その結果としての経済的および医学的利点をもたらす。食品の場合、本発明の組成物の投与により、食品の腐敗を遅延し、それにより食品を保存寿命の長いものにして消費者にとって利用し易くする。本発明のなお一層の利点としては、人にアレルギーや喘息を引起すと知られている二酸化イオウなどの現在使用されている防腐剤の代わりに、非毒性で生物適合性の化合物を使用することであ

る。

本発明の治療上の実施は先に指摘したように進行グリコシル化および架橋による基本蛋白質の老化で確認した老化作用の抑制に関する。かくして、コラーゲン、エラスチン、水晶体蛋白質、神経蛋白質および腎臓糸球体基質膜などの身体蛋白質はすべて本発明の実施によりそれらの寿命および作用の点で好影響を受ける。更らに、本発明は、架橋した目的の蛋白質による蛋白質の捕捉を含む病状の発生、例えば、アテローム性動脈硬化症、骨関節炎、関節周囲硬直症、皮膚の弾性減退および収縮、関節の硬化、糸球体腎炎、糖尿病性腎臓疾患、糸球体硬化症、末梢血管疾患、アテローム性動脈硬化症、動脈硬化閉塞末梢神経病質、網膜症、白内障、脳卒中、高血圧症等の発生を減じるものと想定される。同様に、これらの状態のすべては患者には明らかに糖尿病メリタスでかかる。かくして、本発明の治療方法は高齢の患者または上記病状のうちの1つにかかっている患者の上記状態の治療に関している。

式Iを含むアミノグアニジン誘導体は当業界で周知の化学合成によって有利に製造される。式Iを含む化合物のいくつかは化学製造業者から容易に入手でき、詳細に公表された合成方法で製造できる公知の化合物である。式III、IVの新規な化合物は類似手段で得られる。例えば、1, 3-ジアミノグアニジンモノヒドロクロライドおよび2-ヒドラジノ-2-イミダゾリンヒドロプロミドはアルドリッチケミカル社から入手できる。酢酸ヒドラジドおよびL-グルタミン酸-β-ヒドラジン水和物はシグマケミカル社から得ることができる。メタンスルホンヒドラジンはランカスターケミカル社から得ることができる。N-ヒドロキシヒドラジンカルボキシイミドアミドトシレートはJ. Med. Chem., 27巻、236~238頁(1984年)の手順に従って合成することができる。同様に、1-メチルヒドラジンカルボキシイミドアミドトシレートについての手順はJ. Med. Chem., 25巻、505~518頁(1982年)に公表されている。N-(3-ジ

メチルアミノプロピル)ヒドラジンカルボキシイミドアミドジヒドロプロミド水和物は米国特許第4,544,759号(1985年)に述べられている。

化学特許文献に述べられ、式Iを含む他の化合物には次のものがある。

N-メチルヒドラジンカルボキシイミドアミド;  
N-エチルヒドラジンカルボキシイミドアミド;  
N-プロピルヒドラジンカルボキシイミドアミド;  
N-ブチルヒドラジンカルボキシイミドアミド;  
N-ヘキシルヒドラジンカルボキシイミドアミド;  
N, N'-ジメチルヒドラジンカルボキシイミドアミド;  
N, N'-ジエチルヒドラジンカルボキシイミドアミド;  
N, N'-ジイソプロピルヒドラジンカルボキシイミドアミド;  
N-(3-ジエチルアミノプロピル)ヒドラジンカルボキシイミドアミド;  
N-(2-ジエチルアミノエチル)ヒドラジンカルボキシイミドアミド;

N-(2-(4-メチルピペラジニル)エチル)ヒドラジンカルボキシミドアミド;  
 N-(2-(1-ピロリジニル)エチル)ヒドラジンカルボキシミドアミド;  
 N-(2-(1-ピペリジニル)エチル)ヒドラジンカルボキシミドアミド;  
 N-(2-(1-ヘキサヒドロアゼビニル)エチル)ヒドラジンカルボキシミドアミド;  
 N-(2-(4-メチル-1-ヘキサヒドロ-1,4-ジアゼビニル)プロピル)-ヒドラジンカルボキシミドアミド;  
 N-(2-(1-ヘキサヒドロアゾシニル)エチル)ヒドラジンカルボキシミドアミド;  
 N-(2-(1-オクタヒドロアゾニル)エチル)ヒドラジンカルボキシミドアミド;  
 N-(2-(2,4-ジメチル-1-ピロリジニル)エチル)-ヒドラジンカルボキシミドアミド;  
 酢酸ヒドラジド;  
 アスパラギン酸β-ヒドラジド;

グルタミン酸γ-ヒドラジド; および  
 メタスルホン酸ヒドラジド。

#### 実施例 1

下記の方法を使用して本発明の化合物を生体外での蛋白質のグリコース媒介架橋を防止する能力について調べた。利用した試験蛋白質はpH 7.4で0.5 Mリン酸ナトリウム緩衝液中100 mg/mlの濃度の牛の血清アルブミン(BSA)である。反応混合物中には、グリコースが200 mMの濃度で含まれている。微生物の成長を防ぐためにアジ化ナトリウム3 mMがすべての溶液に含まれている。

化合物を評価するには、これらの化合物を上記反応混合物に1 mM、10 mMまたは100 mMで含有する。更に、一組の培養混合物をグリコースの不存在下で調製して各抑制剤についての基本対照例とする。いずれの抑制剤も存在しないBSA/グリコース混合物は各々の混合物で起る架橋の最大量の指示物として機能する。

混合物を37℃で3週間、培養した後、褐色化

度の測定前に各混合物中のBSAを混合物の他の成分から分離しなければならない。これは、抑制剤の多くがそれら自身蛍光性であるか、あるいは褐色化BSAの蛍光性を消失させるために必要である。分離を行うには、各100マイクロリットルの培養混合物に飽和硫酸アンモニウム1.0 mlを添加することによってBSAを沈殿させる。その結果生じた沈殿を遠心分離し、上澄溶液を捨てる。この沈殿を飽和硫酸アンモニウムで1回洗浄し、次いでBSAペレットをリン酸塩緩衝塩水1 mlに再び溶解して約10 mg/mlの最終蛋白質濃度を得る。

BSA溶液の実際の蛋白質濃度を標準色素結合蛋白質分析によって測定する。BSAの蛍光性を分光蛍光計で370ナノメートルの励起波長および440ナノメートルの発光波長で測定した。これはグリコシル化アミノ基の反応による進行グリコシル化最終生成物の形成としてBSAに形成したFFIを含む発色団の検出に相当する。

BSAの比蛍光度をBSAの1 mgあたりの蛍光

度(専断単位)として測定する。この比蛍光度はグリコースの不存在下の相応の値を差引いたグリコースで培養された試料の培養期間中の蛍光度の増大として表わす。各化合物の抑制度は%として表わし、この場合、0%は褐色化の無抑制、すなわち、抑制剤の不存在下におけるグリコースおよびBSAのみを含有する培養混合物で発生した蛍光を表わしている。100%の抑制はグリコースの不存在下で発生した蛍光度に相当する。

上記の手順に従って、10 mMの濃度の試験化合物を使用して下記の結果を得た。

10 mMの種々の化合物による褐色化の抑制率(%)は以下の如くである。

85%	1, 2, 3-トリアミノグアニジンヒドロクロライド
84%	1, 3-ジアミノグアニジンモノヒドロクロライド
81%	N-ヒドロキシヒドラジンカルボキシミドアミドトシレート
76%	1-ヒドラジノ-2-イミダズリンヒド

ロブロミド	44%	アミノグアニジンヘミスルフェート
65% L-グルタミン酸- $\gamma$ -ヒドラジド水和物	43%	1-アミノ-2-ヒドラジノ-2-イミダゾリントシレート
63% N, N'-3, 3'-(1, 4-ビペラジンジイルビス(3, 1-フロバンジイル)) ビスヒドラジンカルボキシイミドアミド テトラヒドロブロミド	42%	N-(2, 2-ジメチル-3-ジメチル アミノプロピル)ヒドラジンカルボキシ イミドアミドジヒドロブロミド
59% N-(3-ジメチルアミノプロピル)ヒ ドラジンカルボキシイミドアミドジヒド ロブロミド水和物	41%	N-(3-(4-モルホリノ)プロピル) ヒドラジンカルボキシイミドアミドジヒ ドロブロミド
59% N-(3-(4-メチルビペラジン-1- -イル)プロピル)-ヒドラジンカルボ キシイミドアミドトリヒドロブロミド	40%	アミノグアニジンヒドロクロライド
53% 1-メチルヒドラジンカルボキシイミド アミドシレート	33%	2-(1-(2-ヒドロキシエチル)ヒ ドラジノ)-2-イミダゾリンスルフェ ート2:1
49% メタンスルホン酸ヒドラジド	32%	N-(2-(4-モルホリノ)エチル) ヒドラジンカルボキシイミドアミドジヒ ドロブロミド
48% 酢酸ヒドラジド	0%	抑制剤なし
45% 1-(2-ヒドロキシエチル)ヒドラジ ンカルボキシイミドアミドスルフェート 2:1		

## 実施例 2

実施例1と同じようにして、1 mMの試験化合物の評価を行った。結果は次の如くである。

67%	1-アミノ-2-ヒドラジノ-2-イミ ダゾリントシレート	26%	酢酸ヒドラジド
46%	2-(1-(2-ヒドロキシエチル)ヒ ドラジノ)-2-イミダゾリンスルフェ ート2:1	24%	L-グルタミン酸- $\gamma$ -ヒドラジン水和 物
42%	2-ヒドラジノ-2-イミダゾリンヒド ロブロミド	23%	N-(3-(4-メチルビペラジン-1- -イル)プロピル)-ヒドラジンカルボ キシイミドアミドジヒドロブロミド水和 物
39%	アミノグアニジンアセテート	23%	N-(3-(4-メチルビペラジン-1- -イル)プロピル)-ビペラジンカルボ キシイミドアミドトリヒドロブロミド
37%	N-ヒドロキシヒドラジンカルボキシ イミドアミドシレート	22%	$\beta$ -アスパラギルヒドラジン
37%	1, 2, 3-トリアミノグアニジンヒド ロクロライド	21%	1-(2-ヒドロキシエチル)ヒドラジ ンカルボキシイミドアミドスルフェート 2:1
37%	N, N'-3, 3'-(1, 4-ビペラジン ジイルビス(3, 1-プロパンジイル)) ビスヒドラジンカルボキシイミドアミド テトラヒドロブロミド	21%	メタンスルホン酸ヒドラジド
33%	1, 2-ジアミノ-2-イミダゾリント	19%	アミノグアニジンヒドロクロライド
		0%	抑制剤なし

実施例 3

実施例1と同じようにして100 mMの試験化合物の評価を行った。結果は次の如くである。

100 mMの種々の化合物による褐色化の抑制率(%)を下に示す。

100%	N,N'-3,3'-(1,4-ビペラジンジイルビス(3,1-プロパンジイル)) ビスヒドラジンカルボキシイミドアミド テトラヒドロプロミド
98%	レ-グルタミン酸-γ-ヒドラジド水和物
98%	1,3-ジアミノグアニジンモノヒドロクロライド
97%	N-(2,2-ジメチル-3-ジメチル アミノプロピル)ヒドラジンカルボキシ イミドアミドジヒドロプロミド
96%	N-ヒドロキシヒドラジンカルボキシ イミドアミドシレート
96%	N-(3-(4-メチルピペラジン-1- -イル)プロピル)-ヒドラジンカルボ

ート2:1

0%。抑制剤なし

実施例1~3の生体外実験は、この種の薬剤治療が蛋白質の進行グリコシル化および蛋白質と他の高分子との架橋の形成と関連した病状を減じるのにも有利であることを示している。糖尿病や、後遺症、例えば、網膜傷害、および腱、じん帯および他の関節の血管外傷害に至る老化に起る蛋白質の増大捕捉および架橋を防ぐのに薬剤治療を使用し得る。この治療は糖尿病および老化で起るアテローム性動脈硬化症および連結組織の変化を遅延させる。局所的および全身的に治療を行うのに局所的、口経、および非口経投与方法が可能である。

実施例 4

新規なアミノグアニジン誘導体のいくつかは下記のようにして合成される。

N-(3-(4-モルホリノ)プロピル)ヒドラジンカルボキシイミドアミドジヒドロプロミド

ヒドラジンカルボキシイミドチオ酸エチルエステルヒドロプロミド(10.0 g)および3-(4

キシイミドアミドトリヒドロプロミド

95%	2-ヒドラジノ-2-イミダゾリンヒドロプロミド
94%	アミノグアニジンヘミスルフェート
93%	メタンスルホン酸ヒドラジド
93%	N-(3-(4-モルホリノ)プロピル)ヒドラジンカルボキシイミドアミドジヒドロプロミド
92%	N-(3-ジメチルアミノプロピル)ヒドラジンカルボキシイミドアミドジヒドロプロミド水和物
91%	アミノグアニジンメタンスルホネート
90%	N-(2-(4-モルホリノ)エチル)ヒドラジンカルボキシイミドアミドジヒドロプロミド
90%	1-アミノ-2-ヒドラジノ-2-イミダゾリントシレート
88%	アミノグアニジンヒドロクロライド
81%	2-(1-(2-ヒドロキシエチル)ヒドラジノ)-2-イミダゾリンスルフェ

-モルホリノ)プロピルアミン(7.56 g)をエタノール(20 ml)に溶解し、2日間室温に保ち、次いで還流下で30分間加熱する。イソプロパノール(20 ml)を添加し、混合物を冷却し、40%臭化水素酸(6 ml)で処理する。更にエタノール(50 ml)およびイソプロパノール(20 ml)を添加し、混合物を2日間-20℃で貯蔵する。結晶質沈殿を粉末状にし、濾過し、エタノールおよびイソプロパノールで洗浄して結晶質固体

14.91 gを得る。この物質を精製するために、11 gを水16.5 mlに溶解し、濾過して不溶性物質を除去し、メタノール5.5 mlおよびイソプロパノール100 mlで希釈する。室温および4℃で貯蔵後、沈殿を濾別し、イソプロパノールで洗浄して融点129-130℃のN-(3-(4-モルホリノ)プロピル)ヒドラジンカルボキシイミドアミドジヒドロプロミドの無色結晶9.0 gを得る。

同様の手順に従って、下記のアミノアルキルヒドラジンカルボキシイミドアミド誘導体を製造する(3-(4-モルホリノ)プロピルアミンを下

記試薬で置換する) :

2-(4-モルホリノ)エチルアミンから、化合物N-(2-(4-モルホリノ)エチル)ヒドラジンカルボキシイミドアミド

(融点169-171℃)

3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロピルアミンから、化合物N-(3-(4-メチル-1-ピペラジニル)プロピル)ヒドラジンカルボキシイミドアミドトリヒドロプロミド(融点212℃)

2, 2-ジメチル-3-ジメチルアミノプロピルアミンから、化合物N-(2, 2-ジメチル-3-ジメチルアミノプロピル)ヒドラジン-カルボキシイミドアミドジヒドロプロミド

(融点105-107℃)。

1, 4-ピペラジンジイルビス(3, 1-プロピルアミン)から、化合物N,N'-[(1, 4-ピペラジンジイルビス(3, 1-プロパンジイル))ビスヒドラジンカルボキシイミドアミドテトラヒドロプロミド(融点241-244℃)。

2-メチルチオ-2-イミダゾリンスルフェート(2:1)(1.98g)および2-ヒドロキシエチルヒドラジン(2.12g)をエタノール中で還流下1時間、加熱し、次いで25℃で3時間攪拌する。この溶液をエタノール(20ml)で希釈し、18時間4℃に保つ。分離した結晶を濾別し、エタノールで洗浄する。重さ811mg、mp190-4℃であった。

同様に、相応のS-メチルイソチウロニウム誘導体から下記の化合物またはそれらの酸付加塩を製造する。

2-(1-(2-ヒドロキシエチル)ヒドラジノ)-3-メチル-1-イミダゾリン;

2-(1-(2-ヒドロキシエチル)ヒドラジノ)-4, 4-ジメチル-1-イミダゾリン;

1, 3-ジメチル-2-(1-(2-ヒドロキシエチル)ヒドラジノ)イミダゾリン;

2-(1-(2-ヒドロキシエチル)ヒドラジノ)-3, 4, 5, 6-テトラヒドロピリミジン;

2-(1-(2-ヒドロキシエチル)ヒドラジ

3-ジメチルアミノプロピルアミンから、化合物N-(3-ジメチルアミノプロピル)ヒドラジンカルボキシイミドアミドジヒドロプロミド(融点82-84℃)。

#### 実施例 5

1-(2-ヒドロキシエチル)ヒドラジンカルボキシイミドアミドスルフェート2:1

カルビイミドチオ酸メチルエステルスルフェート2:1(6.955g)および2-ヒドロキシエチルヒドラジン(9.13g)を攪拌し、40℃で1時間加熱する。メタノール(20ml)を添加し、混合物を還流下で4時間加熱する。冷却すると、結晶が分離する。濾過して無色結晶5.34gを得る。88%メタノールで3回再結晶化を行って無色結晶として1-(2-ヒドロキシエチル)ヒドラジンカルボキシイミドアミドスルフェート(融点178.5-180℃)4.111gを得る。

#### 実施例 6

2-(1-(2-ヒドロキシエチル)ヒドラジノ)-2-イミダゾリンスルフェート(2:1)

ノ)-5, 5-ジメチル-3, 4, 5, 6-テトラヒドロピリミジン;

2-(1-(2-ヒドロキシエチル)ヒドラジノ)-5-ヒドロキシ-3, 4, 5, 6-テトラヒドロピリミジン;

2-(1-(2-ヒドロキシエチル)ヒドラジノ)-5, 5-ジブチル-3, 4, 5, 6-テトラヒドロピリミジン;

2-(1-(2-ヒドロキシエチル)ヒドラジノ)-3-メチル-3, 4, 5, 6-テトラヒドロピリミジン;

1, 3-ジメチル-2-(1-(2-ヒドロキシエチル)ヒドラジノ)-3, 4, 5, 6-テトラヒドロピリミジン;

2-(1-(2-ヒドロキシエチル)ヒドラジノ)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1, 3(1H)-ジアゼピン;

2-(1-2-ヒドロキシエチル)ヒドラジノ)-4, 4, 7, 7-テトラメチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1, 3(1H)-ジアゼピン;

N-メチル-1-(2-ヒドロキシエチル)ヒ  
ドラジンカルボキシイミドアミド；

N, N'-ジメチル-1-(2-ヒドロキシエチ  
ル)ヒドラジンカルボキシイミドアミド；

1-ピロリジンカルボキシイミド酸1-(2-  
ヒドロキシエチル)ヒドラジド；

N-メチル(1-ピロリジン)カルボキシイミ  
ド酸1-(2-ヒドロキシエチル)ヒドラジド；

1-ピペリジンカルボキシイミド酸1-(2-  
ヒドロキシエチル)ヒドラジド；

1-ヘキサヒドロアゼピンカルボキシイミド酸  
1-(2-ヒドロキシエチル)ヒドラジド；

1-(4-メチルピペラジン)カルボキシイミ  
ド酸1-(2-ヒドロキシエチル)ヒドラジド；

1-(4-メチルヘキサヒドロ-1, 4-ジア  
ゼピン)カルボキシイミド酸1-(2-ヒドロキ  
シエチル)ヒドラジド；および

4-モルホリンカルボキシイミド酸1-(2-  
ヒドロキシエチル)ヒドラジド。

#### 実施例 8

##### 1-アミノ-2-ヒドラジノ-2-イミダゾリン P-ートルエンスルホネート

エタノール(4 ml)中の1-アミノ-2-メチ  
ルチオ-2-イミダゾリンP-ートルエンスルホネ  
ート(2.123 g)をヒドラジン(0.67 ml)で  
処理し、25℃で2時間攪拌した。イソプロピル  
アルコール(6 ml)を添加し、10分間攪拌後、  
結晶質沈殿を濾別し、イソプロピルアルコールで  
洗浄して1-アミノ-2-メチルチオ-2-イミ  
ダゾリンP-ートルエンスルホネート(融点168  
-169℃)1.55 gを得た。

#### 実施例 9

本発明のアミノグアニジン誘導体をストナーに  
よる Agents and Actions、17巻、5~9頁  
(1985年)の方法に従って試験して酵素ジア  
ミンオキシダーゼを抑制しないことを確かめる。  
この酵素はヒストミンを解毒する能力があり、従  
っていずれの治療においても、この酵素の抑制を  
回避することが望ましい。

#### 実施例 7

##### 1, 2-ジアミノ-2-イミダゾリンP-ートル エンスルホネート

1-アミノイミダゾリジン-2-チオン(2.34  
g)およびメチルP-ートルエンスルホネート(4.1  
g)をエタノール中で加熱して10分間還流し、  
次いで16時間室温に保った。結晶質沈殿を濾過  
し、イソプロパノールで洗浄して1-アミノ-2-  
メチルチオ-2-イミダゾリンP-ートルエン  
スルホネート4.613 gを無色針状体として得、そ  
の3.79 g分をメタノール(15 ml)に入れ、濃  
縮アンモニア水で処理する。6時間攪拌後、混合  
物をイソプロパノール20 mlで希釈する。更らに

12時間後、液体5 mlを大気圧で留去し、イソ  
プロパノール10 mlを残部に添加する。分離した  
結晶を濾別し、イソプロパノールで洗浄して

1, 2-ジアミノ-2-イミダゾリンP-ートル  
エンスルホネート(融点190-190.5℃)

2.323 gを得る。

#### 10マイクロモルでの抑制率(%)：

92%	アミノグアニジンヒドロクロライド
0%	1-(2-ヒドロキシエチル)ヒドラジ ンカルボキシイミドスルフェート 2:1
0%	1-メチルヒドラジンカルボキシイミ ドトシレート
84%	N-ヒドロキシヒドラジンカルボキシ イミドトシレート
59%	2-ヒドラジノ-2-イミダゾリンヒド ロプロミド
92%	1, 3-ジアミノグアニジンモノヒドロ クロライド
0%	N-(3-ジメチルアミノプロピル)ヒ ドラジンカルボキシイミドアミドジヒド ロプロミド水和物
0%	N-(3-(4-メチルピペラジン-1- イル)プロピル)-ヒドラジンカルボ キシイミドアミドトリヒドロプロミド
12%	N, N'-3, 3'-(1, 4-ビペラ

- ジンジイルビス (3, 1-プロパンジイル) } ジスヒドラジンカルボキシイミド  
 アミドテトラヒドロプロミド
- 82% 1, 2, 3-トリアミノグアニジンヒドロクロライド
- 5% N-(3-(4-モルホリノ)プロピル)ヒドラジンカルボキシイミドアミドジヒドロプロミド
- 0% N-(2, 2-ジメチル-3-ジメチルアミノプロピル)ヒドラジンカルボキシイミドアミドジヒドロプロミド
- 9% 1, 2-ジアミノ-2-イミダゾリントシレート
- 9% メタンスルホン酸ヒドラジド
- 75% L-グルタミン酸- $\gamma$ -ヒドラジド水和物
- 32%  $\beta$ -アスパラギルヒドラジド
- 0% 酢酸ヒドラジド

本発明はその精神または本質を逸脱することなしに他の形態で具体化したり、他の方法で実施したりすることができる。従って、この開示はあらゆる点で例示的なものであって、制限するためのものではなく、本発明の範囲添付の特許請求の範囲で示してあり、同等の意味および範囲内に入る変更例すべてが本発明の範囲に包含される。

## 第1頁の続き

⑤Int. Cl. <sup>5</sup>		識別記号	庁内整理番号
A 61 K	31/16	ADU	7330-4C
	31/415		7475-4C
	31/495		7375-4C
	31/535		7375-4C
C 07 D	233/46		7624-4C
	233/52		7624-4C
	295/12		6742-4C

手 続 補 正 書 (方式)

平成元年 3月 3 日

特許庁長官 吉 田 文 彦 殿

1. 事件の表示 昭和63年特許願第287492号

2. 発明の名称 非酵素的架橋の抑制剤

3. 補正をする者

事件との関係 出 願 人

名 称 ザ ロックフェラー ユニヴァーシティ

4. 代 理 人

住 所 東京都千代田区丸の内3丁目3番1号  
電話 (代) 211-8741

氏 名 (5995) 弁理士 中 村

5. 補正命令の日付 自 発

6. 補正の対象

特許出願人の図面  
願書の特許出願人を証明する書面  
明細書

7. 補正の内容 別紙のとおり

願書に最初に添付した明細書の浄書 (内容に変更なし)



## 特許法第17条の2の規定による補正の掲載

昭和 63 年特許願第 287492 号(特開平  
2-156 号, 平成 2 年 1 月 5 日  
発行 公開特許公報 2-2 号掲載)につ  
いては特許法第17条の2の規定による補正があっ  
たので下記のとおり掲載する。 3 ( 2 )

Int. Cl. 1	識別 記号	庁内整理番号
C07C281/16		6917-4H
A61K 31/15	ADP	8413-4C
31/155	ADQ	8413-4C
31/16	ADU	8413-4C
31/415		7475-4C
31/495		7252-4C
31/535		7252-4C
C07D233/46		7327-4C
233/52		7327-4C
295/12		6701-4C

## 手 続 補 正 書

4. 3.25

平成 年 月 日

特許庁長官 深 沢 亘 殿

1. 事件の表示 昭和 63 年特許願第 287492 号

2. 発明の名称 非酵素的架橋の抑制剤

3. 補正をする者

事件との関係 出 願 人

名 称 ザ ロックフェラー ユニヴァーシティ

4. 代 理 人

住 所 東京都千代田区丸の内3丁目3番1号  
電話(代) 3211-8741

氏 名 (5995) 弁護士 中 村 悠

5. 補正命令の日付 自 発

6. (本補正により特許請求の範囲に記載された  
請求項の数は合計「14」となりました。)7. 補正の対象 明細書の特許請求の範囲の欄  
および発明の詳細な説明の欄

8. 補正の内容

特許庁  
4. 3.26

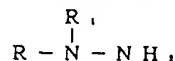
1. 特許請求の範囲を別紙のとおり訂正する。
2. 明細書第46頁10行の“R:”を“R、”と訂正する。
3. 同第47頁1行の“R:、”を除く。
4. 同第48頁5行の“R:”を“R、または R、”と訂正する。
5. 同第48頁6行の“またはアミノ基であり”の前に“R、は水素、炭素原子数1~6の低級アルキル基を示すかまたはR、とともに炭素原子数2~4の低級アルキレン橋を形成するか、”を加入する。
6. 同第50頁12行の“エススチン”を“エラスチン”と訂正する。
7. 同第51頁3行の“グリコース”を“グルコース”と訂正する。
8. 同第62頁5行の“口径”を“経口”と訂正する。
9. 同第64頁下4行の“患者には明らかに糖尿病メリタスでかかる。”を“糖尿病患者にはっきりと見られる。”と訂正する。
10. 同第68頁9行、15~16行及び18行の“グリコース”を“グルコース”と訂正する。
11. 同第70頁2行、2~3行、6行及び8行の“グリコース”を“グルコース”と訂正する。
12. 同第74頁5行の“ヒドラジン”を“ヒドラジド”と訂正する。
13. 同第74頁7~8行の“(4-メチルピペラジン-1-イル)”を“ジメチルアミノ”と訂正する。
14. 同第74頁12行の“ピペラジン”を“ヒドラジン”と訂正する。
15. 同第74頁14行の“ヒドラジン”を“ヒドラジド”と訂正する。
16. 同第77頁13行の“口径”を“経口”と訂正する。
17. 同第78頁4行の“40”を“48”と訂正する。
18. 同第79頁4行の“アミド”の後に“ジヒドロプロミド”を加入する。
19. 同第84頁6行の“エタノール”の後に

「(15ml)」を加入する。

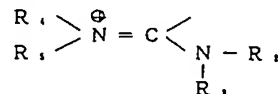
20. 同第85頁下3行の“ヒストミン”を「ヒスタミン」と訂正する。
21. 同第87頁2行の“ジスヒドラジン”を「ビスヒドラジン」と訂正する。
22. 同第88頁5行の“範圍添付”を「範圍は添付」と訂正する。

# 特許請求の範圍

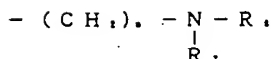
- (1) 下記の式で表される化合物及びそれらの医薬上許容される酸付加塩を含有することを特徴とする目的の蛋白質の進行したグリコシル化を抑制するための組成物。



式中、Rは式



の基であり、 $R_1$ は水素、炭素数1～6の低級アルキル基またはヒドロキシエチル基であるか、または $R_1$ と共に炭素数2～4の低級アルキレン橋を形成してもよく、 $R_2$ は水素、炭素数1～6の低級アルキル基を示すか、 $R_3$ もしくは $R_3$ と共に炭素数2～4の低級アルキレン橋を形成するか、アミノ基、ヒドロキシ基または式



〔式中、 $n$ は2～7の整数であり、 $R_1$ 及び $R_2$ は独立に炭素数1～6の低級アルキル基であるか、または一緒になってシクロアルキルの一部または、少なくとも1つは窒素であり、2つ目が窒素、酸素及びイオウよりなる群から選ばれる1もしくは2のヘテロ原子を含有する複素環（ただし、複素環の2番目のヘテロ原子が窒素でありピペラジン環を形成する場合には、そのピペラジン環はピペラジン環の1番目の窒素上のその化合物の部分と等しい置換基によって置換されていてもよい）の一部を形成する〕のアミノアルキレン基であり、 $R_3$ は水素、炭素数1～6の低級アルキル基を示すか、 $R_3$ もしくは $R_3$ と共に炭素数2～4の低級アルキレン橋を形成し、 $R_4$ は水素、炭素数1～6の低級アルキル基を示すか、 $R_4$ と共に炭素数2～4の低級アルキレン橋を形成するか、またはアミノ基であり、 $R_4$ は水素または炭素数1～6の低

級アルキル基であり；ただし $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ もしくは $R_4$ の少なくとも1つは水素でなく；または $R_4$ が炭素数10までの、アシル基もしくは低級アルキルスルホニル基で、 $R_4$ が水素である。

- (2) 該化合物が酢酸ヒドラジド、アスパラギン酸β-ヒドラジド、グルタミン酸γ-ヒドラジド、メタンスルホン酸ヒドラジド、N-ヒドロキシヒドラジンカルボキシミダミド、1, 3-ジアミノグアニジン、2-ヒドラジノ-2-イミダゾリン、1, 2-ジアミノ-2-イミダゾリン、1-(2-ヒドロキシエチル)ヒドラジンカルボキシミダミド、2-(1-(2-ヒドロキシエチル)ヒドラジノ)-2-イミダゾリン、N-(2-(4-モルホリノ)エチル)ヒドラジンカルボキシミダミド、N-(3-(4-モルホリノ)プロピル)ヒドラジンカルボキシミダミド、N-(2, 2-ジメチル-3-ジメチルアミノプロピル)ヒドラジンカルボキシミダミド、N, N'-[1, 4-ピペラジンジイ

ルビス(3, 1-プロパンジイル)-ビスヒ  
ドラジン-カルボキシミダミド、N-(3-  
(4-メチル-1-ピペラジニル)プロピル)  
ヒドラジン-カルボキシミダミドまたはそれら  
の医薬上許容される酸付加塩のいずれかである  
請求項(1)記載の組成物。

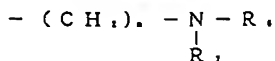
(3) 請求項(1)または(2)記載の組成物を含有する、  
動物体内の目的の蛋白質の進行したグリコシル  
化を抑制するために該動物に投与するための薬  
剤組成物。

(4) 請求項(1)または(2)記載の組成物の有効量と目  
的の蛋白質とを接触させることを特徴とする目  
的の蛋白質の進行したグリコシル化を抑制する  
方法。

(5) 上記組成物を単離した量の上記目的の蛋白質  
に導入することを特徴とする請求項(4)記載の方  
法。

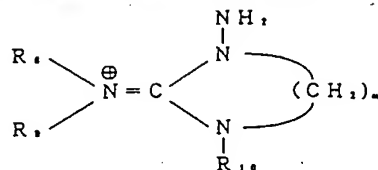
(6) 上記目的の蛋白質が食品中に存在し、上記組  
成物を食品に適用することを特徴とする請求項  
(4)記載の方法。

～4の低級アルキレン橋を形成するか、アミノ  
基、ヒドロキシ基または式



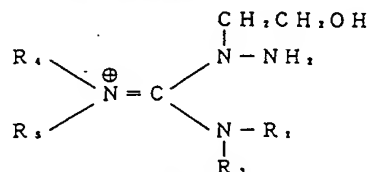
〔式中、nは2～7の整数であり、R<sub>1</sub>及びR<sub>2</sub>  
は独立に炭素数1～6の低級アルキル基である  
か、または一緒になってシクロアルキルの一部  
または、少なくとも1つは窒素であり、2つ目  
が窒素、酸素及びイオウよりなる群から選ばれ  
る1もしくは2のヘテロ原子を含有する複素環  
(ただし、複素環の2番目のヘテロ原子が窒素  
でありピペラジン環を形成する場合には、その  
ピペラジン環はピペラジン環の1番目の窒素上  
のその化合物の部分と等しい置換基によって置  
換されていてよい)の一部を形成する〕のア  
ミノアルキレン基であり；R<sub>1</sub>は水素、炭素数  
1～6の低級アルキル基を示すか、R<sub>2</sub>もしく  
はR<sub>1</sub>と共に炭素数2～4の低級アルキレン橋  
を形成し；R<sub>2</sub>は水素、炭素数1～6の低級ア  
ルキル基を示すか、R<sub>1</sub>と共に炭素数2～4の

(7) 下記の構造式で表される化合物。



式中、R<sub>1</sub>はアミノ基、水素、2-ヒドロキ  
シエチル基または低級アルキル基を示し；R<sub>2</sub>  
及びR<sub>m</sub>は水素、2-ヒドロキシエチル基また  
は低級アルキル基を示し；及びmは2～4の整  
数である。

(8) 下記の式で表される化合物及びそれらの医薬  
上許容される酸付加塩。

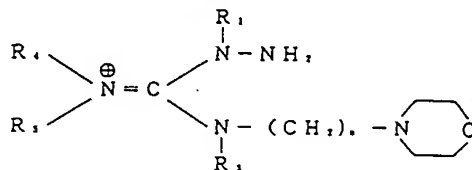


式中、R<sub>1</sub>は水素；炭素数1～6の低級アル  
キル基を示すか、もしくはR<sub>1</sub>と共に炭素数2

低級アルキレン橋を形成するか、またはアミノ  
基であり；R<sub>2</sub>は水素または炭素数1～6の低  
級アルキル基である。

(9) 1-(2-ヒドロキシエチル)ヒドラジンカ  
ルボキシミダミド、2-(1-(2-ヒドロキ  
シエチル)ヒドラジノ)-2-イミダゾリンま  
たはそれらの医薬上許容される酸付加塩である  
請求項(8)記載の化合物。

(10) 下記の式で表される化合物及びそれらの医薬  
上許容される酸付加塩。



式中、R<sub>1</sub>は水素、炭素数1～6の低級アル  
キル基またはヒドロキシエチル基であり；nは  
2～7の整数であり；R<sub>2</sub>は水素または炭素数  
1～6の低級アルキル基を示すか、R<sub>1</sub>と共に  
炭素数2～4の低級アルキレン橋を形成し；R<sub>3</sub>

は水素、炭素数1～6の低級アルキル基を示すか、R<sub>1</sub>と共に炭素数2～4の低級アルキレン橋を形成し、またはアミノ基であり；R<sub>2</sub>は水素または炭素数1～6の低級アルキル基であり；ただしR<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>もしくはR<sub>4</sub>の少なくとも1つは水素でない。

- 01 N-(2-(4-モルホリノ)エチル)ヒドラジンカルボキシミダミド、N-(3-(4-モルホリノ)プロピル)ヒドラジンカルボキシミダミドまたはそれらの医薬上許容される酸付加塩である請求項00記載の化合物。
- 02 N, N'-[1, 4-ビペラジンジイルビス(3, 1-プロパンジイル)]-ビスヒドラジンカルボキシミダミド。
- 03 N-(2, 2-ジメチル-3-ジメチルアミノプロピル)ヒドラジンカルボキシミダミド。
- 04 1, 2-ジアミノ-2-イミダゾリン。